

Comprendre l'évaluation de l'innocuité des médicaments en développement et le rôle clé de l'investigateur

Dre Carole Légaré
Conseillère exécutive- Essais cliniques
Direction des médicaments pharmaceutiques
Santé Canada



Conférencière :



Dre Carole Légaré
Conseillère exécutive - Essais cliniques
Direction des médicaments pharmaceutiques
Santé Canada

Modératrice :



Sara Paré
Gestionnaire principale, qualité
Q-CROC / Consortium de recherche en oncologie clinique
du Québec

Cette conférence a reçu une subvention à visée éducative de :

- AbbVie
- AstraZeneca
- Bristol Myers Squibb
- GlaxoSmithKline
- Merck
- Novocure
- Pfizer

Déclaration de conflits d'intérêts réels ou potentiels

Comité scientifique :

- **Dr Gerald Batist, MD, FACP**

Directeur Service d'oncologie, Hôpital général juif

Directeur, Centre universitaire McGill de recherche translationnelle en cancérologie

- **Solange Tremblay, Inf. B. Sc.**

Coordonnatrice de recherche, agente de liaison Q-CROC, CISSS de Laval

- **Marie-Ève Morneau, Inf. B. Sc.**

Coordonnatrice de recherche, agente de liaison Q-CROC, IUCPQ-UL

- **Sara Paré, M. Sc.**, Gestionnaire principale, qualité, Q-CROC

Nous n'avons aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel en lien ou non avec le contenu de cette présentation.

Déclaration de conflit d'intérêts réels ou potentiels

Conférencière :

Dre Carole Légaré

Conseillère exécutive - Essais cliniques

Direction des médicaments pharmaceutiques

Santé Canada

Je n'ai aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel en lien ou non avec le contenu de cette présentation.

Objectifs d'apprentissage

- Identifier les acteurs impliqués dans l'évaluation de l'innocuité d'un produit en développement et préciser le rôle de chacun
- Définir les responsabilités clés des investigateurs dans l'identification, l'évaluation et la déclaration des réactions indésirables graves
- Décrire les responsabilités des investigateurs lors de la réception de rapports sur les RIGID (SUSAR)

Plan de la présentation

- Rôle de la pharmacovigilance dans les essais cliniques
- Principaux acteurs
- Documents encadrant la pharmacovigilance des essais cliniques
- Données/rapports sur l'innocuité
- Mouvement de l'information entre les principaux acteurs
- Responsabilités du chercheur et du promoteur
- Rôle de Santé Canada
- Situations particulières
- Regard vers l'avenir

Rôle de la pharmacovigilance dans les essais cliniques

- Établir le profil d'innocuité du médicament
- Protéger les participants
- Déterminer le besoin d'études supplémentaires
- Élaborer/bonifier le plan de gestion des risques du médicament

Protocole

La pharmacovigilance débute avec le protocole:

- Mécanisme d'action
- Risques identifiés, risques potentiels, risques associés à la classe du médicament et informations manquantes
- Surveillance et mesures d'atténuations adaptées au niveau de risque
- Exigences et procédure de déclaration des effets indésirables
- Les critères régissant le retrait des participants
- Les règles d'arrêt s'appliquant à l'ensemble de l'étude
- Analyses intérimaires prévues

Protocole

- Lorsque la mort ou une autre issue grave est le **principal paramètre d'évaluation de l'efficacité** d'un essai clinique, il faut indiquer clairement dans le protocole le ou les événements graves qui seront traités comme des effets liés à maladie et qui ne sont pas assujettis aux exigences en matière de déclaration rapide.
- Comité indépendant de surveillance des données de sécurité (CSDS), s'il y a lieu

Comité indépendant de surveillance des données de sécurité

Considérations pour déterminer si un CSDS indépendant devrait être créé pour un essai clinique:

- L'ampleur des risques prévisibles
- La complexité de l'essai clinique
- Il serait éthiquement important que l'essai clinique s'arrête prématurément si la question principale posée a été répondue de façon définitive
- La demande d'autorisation de mise en marché reposera principalement sur cet essai clinique

Principaux acteurs

- Promoteur/commanditaire
- Chercheur/investigateur
- Comité d'éthique de la recherche (CER)
- Autorité réglementaire (Santé Canada)
- Comité de surveillance des données de la sécurité (CSDS)

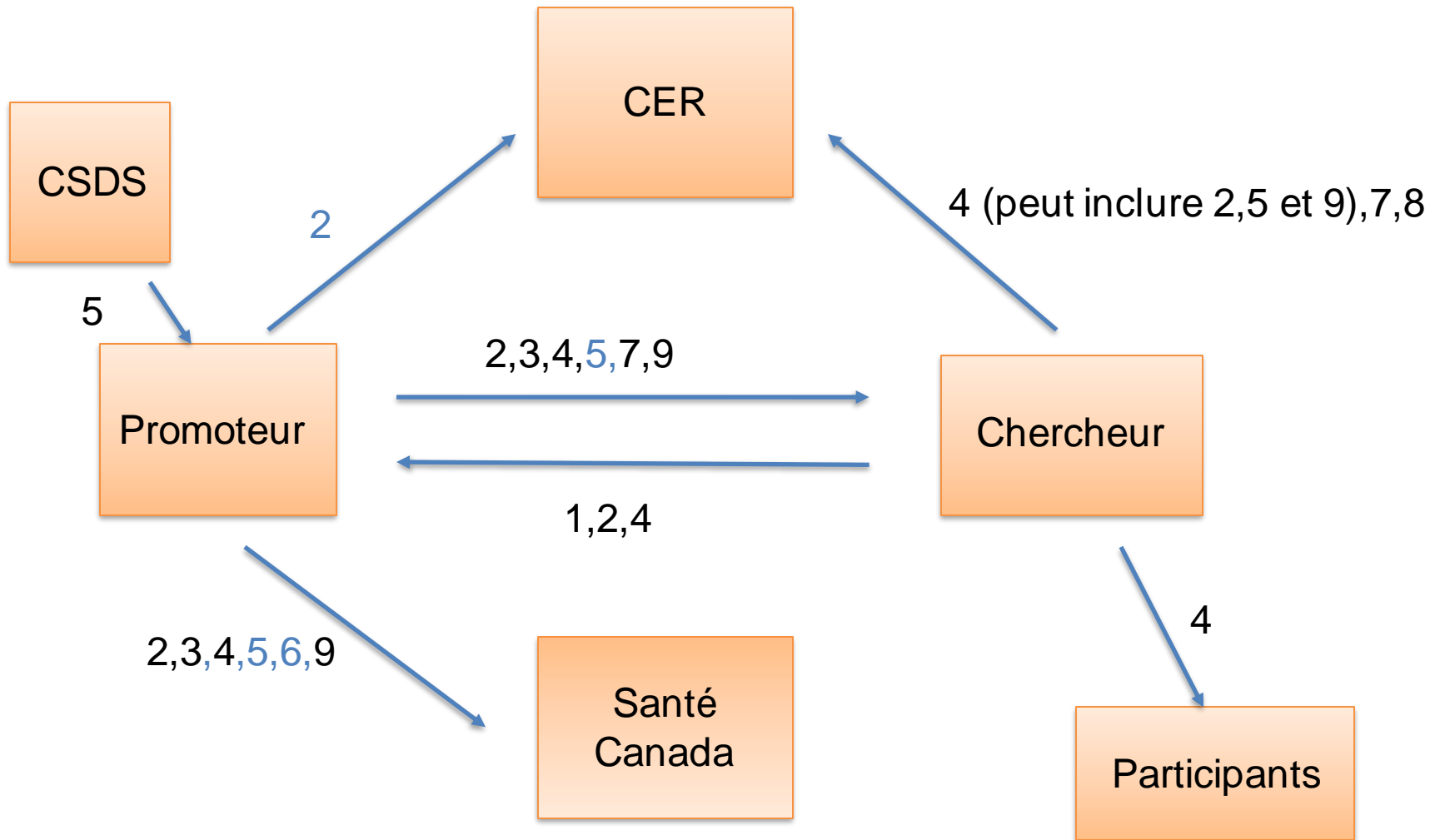
Documents principaux encadrant la pharmacovigilance des essais cliniques

- Règlement sur les aliments et drogues (Partie C, Titre 5)
https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/page-87.html#docCont
- Ligne directrice ICH E6(R2): Bonnes pratiques cliniques
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf (version française disponible sur demande en contactant hc.ich.sc@canada.ca)
- Énoncé de politique des trois conseils: Éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC 2)
https://ethics.gc.ca/fra/tcps2-eptc2_2018_chapter11-chapitre11.html#c

Données/rapports sur l'innocuité

- Rapports d'effets/de réactions indésirables
- Rapport de pharmacovigilance de produits en développement (RPP-D)
- Rapport du CSDS
- Rapport d'analyse intérimaire
- Notifications (Renseignements ayant un impact sur le bien-être ou le consentement des participants)
- Brochure du chercheur/ Monographie du produit

Mouvement de l'information entre les principaux acteurs



Bleu: s'il y a lieu

Légende

1. Réactions indésirables graves
2. Réactions indésirables graves imprévues
3. Brochure du chercheur/ Monographie du produit
4. Renseignements ayant un impact sur le bien-être ou le consentement des participants
5. Rapports du CSDS
6. Rapport périodique de pharmacovigilance de produits en développement
7. Plan de surveillance de la sécurité (plan de pharmacovigilance)
8. Résumé annuel sur le déroulement de l'essai
9. Lettre au chercheur

Responsabilités du chercheur

- Doit documenter tous les effets indésirables
- Le chercheur doit immédiatement signaler tous les effets indésirables graves au promoteur, sauf ceux qui, selon le protocole, n'ont pas besoin d'être signalés de façon urgente. (ICH E6 4.11)
 - Effet indésirable (incident thérapeutique) grave: Événement indésirable affectant la santé d'un participant à un essai clinique à qui un médicament a été administré, qui peut ou non être causé par l'administration du médicament, et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.
- Ces déclarations doivent être rapidement suivies d'un rapport détaillé. (ICH E6 4.11)
- Certaines réactions ou anomalies de laboratoire doivent également être signalées, selon le protocole (ICH E6 4.11)

Évaluation des effets indésirables

- Est-ce un incident grave?
 - Ne pas confondre « sévère » et « grave »
- Quelle est la probabilité que l'incident soit causé par le médicament?
 - Algorithme d'évaluation de la causalité inclus dans le protocole

Responsabilités du chercheur (suite)

- Le chercheur doit présenter un résumé faisant état du déroulement de l'essai clinique au CER de façon annuelle, ou plus souvent si le CER en fait la demande
- Le chercheur doit également transmettre au promoteur et au CER, tout renseignement susceptible d'accroître les risques pour les participants (ICH E6 4.10)
- Le chercheur doit soumettre un plan de surveillance de la sécurité au CER (EPTC 2)
- Les renseignements susceptibles d'accroître les risques pour les participants, ou d'affecter leur consentement, doivent être divulgués aux participants (EPTC 2)

Responsabilités du chercheur (suite)

- Le chercheur doit prendre connaissance des informations reliées à la sécurité qui lui sont transmises par le promoteur
 - Rapports de réactions graves et imprévues; lettre au chercheur; mise à jour de la brochure du chercheur; etc.
- Il est important de documenter que ces informations ont été revues par le chercheur

Responsabilités du promoteur

- Le promoteur est responsable de l'évaluation continue de l'innocuité des produits de recherche (ICH E6 5.16)
- Le promoteur doit faire parvenir rapidement à tous les chercheurs, aux CER, s'il y a lieu, et à Santé Canada toutes les réactions indésirables qui sont à la fois graves et inattendues. (ICH E6 5.17)
 - Réaction indésirable grave et imprévue: Réaction indésirable grave à une drogue dont la nature, la sévérité ou la fréquence ne sont pas mentionnées dans les renseignements sur les risques qui figurent dans la brochure du chercheur ou sur l'étiquette de la drogue. (RAD)

Exemple: La réaction est-elle imprévue?

- Vous étudiez une version topique expérimentale d'un médicament qui est disponible sur le marché pour administration orale.
- Le patient présente avec des saignements et on note une thrombocytopénie.
- La thrombocytopénie est notée en tant qu'effet secondaire du médicament commercialisé mais n'a pas été associée à la forme topique jusqu'à présent.
- S'agit-il d'une réaction imprévue?
- Doit-elle être signalée à Santé Canada?

Réponse

- Le profil d'innocuité peut varier d'une forme posologique à une autre.
- Puisque cette réaction n'a jamais été observée avec la forme topique, elle est considérée imprévue et doit être signalée à Santé Canada si elle répond au critère d'une réaction grave.

Exemple: Déclaration requise?

- Un participant à un essai clinique en oncologie présente une cardiomyopathie aiguë qui nécessite une hospitalisation. Cet événement n'a jamais été rapporté auparavant suite à l'administration du médicament expérimental. Les causes habituelles de cardiomyopathie semblent écartées. On dévoile l'assignation du traitement pour découvrir que le patient était dans le groupe témoin (il recevait le traitement conventionnel pour sa condition). Cet événement n'est pas connu pour ce médicament.
- Le promoteur doit-il déclarer cette réaction?

Réponse

- Cette réaction devrait être déclarée à Santé Canada, car elle peut avoir un impact sur les participants à l'essai clinique et sur les patients utilisant ce traitement en dehors d'essais cliniques.
- Il est aussi recommandé de déclarer cette réaction au fabricant.

Responsabilité du promoteur (suite)

- Les déclarations de réactions indésirables graves et imprévues à Santé Canada doivent être faites:
 - dans les quinze jours suivant le moment où il en a eu connaissance, lorsque cette réaction n'entraîne pas la mort ni ne met en danger la vie;
 - dans les sept jours suivant le moment où il en a eu connaissance, lorsque cette réaction entraîne la mort ou met en danger la vie. Dans ces cas, le promoteur doit soumettre un rapport exhaustif à ce sujet dans les huit jours suivant la communication, y compris une analyse de l'importance et des répercussions des constatations. (RAD)
- Le promoteur (fabriquant) soumet à Santé Canada, une mise à jour annuelle de la brochure du chercheur

Responsabilité du promoteur (suite)

- Le promoteur doit informer rapidement tous les chercheurs et Santé Canada des résultats susceptibles de nuire à la sécurité des participants, d'avoir une incidence sur le déroulement de l'essai ou de modifier les fondements de l'approbation du CER quant à la poursuite de l'essai (ICH E6 5.16). Ceci peut inclure des rapports du CSDS.
- Le promoteur (fabriquant) doit soumettre à Santé Canada les rapports périodiques de pharmacovigilance de produits en développement lorsque ces derniers identifient de nouveaux renseignements importants ou sur demande (avis de Santé Canada <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/rapports-mises-jour-periodiques-pharmacovigilance-relatif-produits-developpement-rpp-international-conference-harmonisation-theme.html>)

Responsabilité du promoteur (suite)

- Le promoteur émet une « lettre au chercheur » afin de l'aviser de nouvelles informations importantes ou urgentes sur l'innocuité, avec copie à Santé Canada

Surveillance (*Monitoring*)

- Le promoteur doit veiller à ce que les essais soient surveillés adéquatement.
- Le promoteur doit élaborer un plan de surveillance adapté aux risques particuliers liés à l'intégrité des données et à la protection des participants.
- Le surveillant doit, en outre, s'assurer que tous les effets indésirables sont signalés de façon appropriée au CER, au promoteur et à Santé Canada dans les délais prescrits (ICH E6 5.18)

Rôle de Santé Canada

- Examiner le plan de pharmacovigilance inclus dans le protocole de l'essai clinique
 - Est-il suffisant?
 - Est-il adapté au niveau de risque?
- Surveiller des informations reliées à l'innocuité:
 - Examiner les mises à jour de la brochure du chercheur
 - Examiner les rapports périodiques de pharmacovigilance de produits en développement
 - Évaluer toutes autres informations relatives à l'innocuité transmises par le promoteur (incluant rapports de CSDS soulevant une préoccupation, lettre au chercheur, etc.)

Rôle de Santé Canada (suite)

- Santé Canada peut demander à un promoteur, en tout temps pendant un essai clinique en cours, de lui transmettre des renseignements afin d'évaluer l'innocuité du médicament (RAD)
- S'assurer que des mesures sont en place pour mitiger les risques
- Programme d'inspection
- Prendre des mesures réglementaires lorsque nécessaire pour protéger les participants (suspension et annulation)

Situations particulières: Le cas des essais à double insu

- Lors d'une réaction indésirable grave, une décision doit être prise à savoir si on doit révéler l'identification du traitement reçu par le participant concerné.
- En général, il est recommandé de le faire, en évitant toutefois de partager cette information avec ceux qui analyseront et interpréteront les résultats de l'étude.
- Cependant, si un décès ou un événement grave est une mesure principale de l'efficacité, l'identification du traitement peut mettre en jeu l'intégrité de l'essai clinique. Il est donc recommandé de traiter de cette question dans le protocole. (ICH E2A)

Situations particulières: Abandon ou interruption prématuré d'un essai

- Le promoteur doit informer rapidement les chercheurs et Santé Canada de cette décision et des raisons s'y rattachant. (ICH E6 5.21)
- Le chercheur doit informer le CER en expliquant les raisons de cette décision (ICH E6 4.12)
- Le chercheur doit informer rapidement les participants à l'essai et veiller à ce qu'un traitement et un suivi appropriés leur soient fournis (ICH E6 4.12)

Regard vers l'avenir

- Mise en œuvre de la ligne directrice ICH E19
- Nouvelle version de la ligne directrice ICH E6
- Modernisation de la réglementation des essais cliniques

Questions?



oct.enquiries-requetes.bec@hc-sc.gc.ca